

Одеський національний університет імені І. І. Мечникова
Факультет хімії та фармації
Кафедра прикладної хімії та хімічної освіти

Дипломна робота

на здобуття ступеня вищої освіти магістра

на тему: **«Комплекси Cu(II) (Co(II), Ni(II)) з гідразонами –
похідними вербенону та ментону»**

«Complexes of Cu(II) (Co(II), Ni(II)) with hydrozones - derivatives of verbenone and
menthone»

Виконала: студентка денної форми навчання
спеціальності 102 Хімія

Макаринцева Альона Вячеславівна

Керівник д. х. н., проф. Марцинко О. Е. _____
(підпис)

Рецензент: к. б. н. Радаєва І.М.

Рекомендовано до захисту:
протокол засідання кафедри
№ ___ від ___ грудня 2020 р.

Захищено на засіданні екзаменаційної комісії № ___
протокол № ___ від «___» _____ 2020 р.

Оцінка _____ / _____ / _____
(за національною шкалою, за шкалою ECTS, бал)

Завідувач кафедри
_____ д. х. н., проф. Сейфулліна І.Й.
(підпис)

Голова екзаменаційної комісії
_____ д.х.н., проф. Марцинко О.Е.
(підпис)

Одеса – 2020

РЕФЕРАТ

Дипломна робота виконана на кафедрі прикладної хімії та хімічної освіти в рамках наукової тематики кафедри «Закономірності комплексоутворення та полімеризації як основа розробки сучасних хімічних матеріалів» № 01.9.10 036875».

Мета роботи – розробити методики синтезу та виділити в твердому стані координаційні сполуки Co(II), Ni(II), Cu(II) з гідразонами на основі вербенону та ментону, визначити їх склад і будову, вивчити фізико-хімічні властивості.

Розроблено методики та вперше синтезовано координаційні сполуки Co(II), Ni(II), Cu(II) з гідразонами на основі гідразиду пара-бром- та паратретбутил-феноксіоцтової кислоти та вербенону (Br-Phver, C(CH₃)₃-Phver) та гідразиду пара-бром-феноксіоцтової кислоти та ментону (Br-Phmen) [Co(Br-Phver)Cl₂] (1); [Ni(Br-Phver)Cl₂] (2); [Cu(Br-Phver)Cl₂].C₃H₇OH (3); [Co(C(CH₃)₃-Phver)Cl₂] (4); [Ni(C(CH₃)₃-Phver)Cl₂] (5); [Cu(C(CH₃)₃-Phver)Cl₂].C₃H₇OH (6); [Co(Br-Phmen)Cl₂] (7); [Ni(Br-Phmen)Cl₂] (8); [Cu(Br-Phmen)Cl₂].C₃H₇OH (9). Сукупністю даних елементного аналізу, ІЧ-спектроскопії, мас-спектрометрії, термогравіметрії встановлено будову та властивості нових комплексів.

Можлива галузь застосування: синтез нових протиепілептичних лікарських засобів.

Ключові слова: кобальт, нікель, купрум, гідрозони, вербенон, ментон, координаційні сполуки.

Дипломна робота викладена на 55 сторінках, містить 9 таблиць, 29 рисунків. Використано 48 літературних джерел.

ЗМІСТ

ЗМІСТ	3
ВСТУП	4
Розділ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	6
1.1. Сполуки на основі вербенону та метону та їх біоактивність.....	6
1.2. Умови синтезу, структура та властивості гідразонів на основі вербенону.....	11
1.3. Похідні ментону: синтез, будова, властивості	18
Розділ 2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	23
2.1. Вихідні речовини і їх характеристика	23
2.2. Методика проведення експерименту.....	25
2.2.1. Синтез комплексів з 3d-металами	25
2.2.2. Фізико-хімічні методи дослідження	27
2.3. Результати та їх обговорення	30
2.3.1. Склад та характеристика комплексів з Br-Phver.....	30
2.3.2. Результати дослідження комплексів на основі C(CH ₃) ₃ -Phver	37
2.3.2. Структура та властивості комплексів з Br-Phmen.....	41
ВИСНОВКИ.....	49
ЛІТЕРАТУРА	50

ВСТУП

Гідразони та їх координаційні сполуки відіграють важливу роль у лікуванні різних захворювань. Біологічну активність гідразонів можна пояснити утворенням стабільних хелатів з перехідними металами, що присутні в клітині, тому більшість життєво важливих ферментативних реакцій не може відбуватися у присутності гідразонів.

При координації до металу активність гідразону зростає. Таке підсилення активності пояснюється виходячи з того, що структури комплексів в основному мають додатковий зв'язок $C=N$. Більш того, координація зменшує полярність іону металу через частковий розподіл його позитивного заряду всередині хелатного металоциклу, який утворюється при комплексоутворенні гідразонів. Таким чином, збільшується ліпофільна природа центрального атома металу, що сприяє його ефективнішому проникненню через ліпідні шари мікроорганізму, тим самим знищуючи їх більш ефективно. З іншого боку, інгібування росту мікроорганізмів може бути обумовлене інгібуванням комплексами поглинання глюкози, пригніченням синтезу РНК та / або білка.

На протязі багатьох років на кафедрі прикладної хімії та хімічної освіти досліджувалось комплексоутворення координаційних сполук металів з арилгідразонами гідразидів ароматичних і гетероциклічних кислот. Встановлена, що більшість вивчених комплексів з гідразонами є хелатами, їх молекули, як правило, містять декілька хелатуючих груп: атоми нітрогену азометинової групи, піридинового кільця, а також атоми оксигену карбонільної групи $C=O$ та донорні атоми замісників в альдегідному фрагменті (наприклад, оксигену ОН-групи).

Терпеноїди, такі як вербенон та ментон, є модуляторами ГАМК-рецепторів та демонструють протисудомну активність. В той час як похідні феноксіоцтової кислоти мають периферичні ноцицептивні ефекти та

нейропротекторну здатність. Тому поєднання залишків вербенону або ментону та феноксіоцтової кислоти в одній молекулі гідразону надає можливість для отримання потенційних ліків. Подальше комплексоутворення вказаних гідразонів з перехідними металами відкриває шляхи до синтезу більш ефективних субстанцій лікарських засобів з широким спектром фармакологічної дії.

Мета роботи: розробити методики синтезу та виділити в твердому стані координаційні сполуки Co(II), Ni(II), Cu(II) з гідразонами на основі вербенону та ментону, визначити їх склад і будову, вивчити фізико-хімічні властивості.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

- підібрати умови (мольне співвідношення, температуру, розчинник) та синтезувати комплекси Co(II), Ni(II), Cu(II) з гідразонами – продуктами конденсації гідразиду 4-R-феноксіоцтової кислоти ($R = -\text{Br}, -\text{C}(\text{CH}_3)_3$) та 2,6,6-триметилбіцикло-3,1,1-гепт-2-ен-4-ону (вербенону) або (2S,5R)-2-ізопропіл-5-метилциклогексанону (ментону);
- визначити склад та структуру комплексів сукупністю фізико-хімічних методів дослідження: елементного аналізу, ІЧ-спектрокопії, мас-спектрометрії;
- встановити термічну стійкість та етапи терморозкладу синтезованих сполук.

ВИСНОВКИ

1. Розроблено методики та вперше синтезовано координаційні сполуки Co(II), Ni(II), Cu(II) з гідразонами на основі гідразиду пара-бром- та пара-третбутил-феноксіоцтової кислоти та вербенону (Br-Phver, C(CH₃)₃-Phver) та гідразиду пара-бром-феноксіоцтової кислоти та ментону (Br-Phmen).
2. Встановлено склад синтезованих комплексів та їх молекулярні формули [Co(Br-Phver)Cl₂] (1); [Ni(Br-Phver)Cl₂] (2); [Cu(Br-Phver)Cl₂].C₃H₇OH (3); [Co(C(CH₃)₃-Phver)Cl₂] (4); [Ni(C(CH₃)₃-Phver)Cl₂] (5); [Cu(C(CH₃)₃-Phver)Cl₂].C₃H₇OH (6); [Co(Br-Phmen)Cl₂] (7); [Ni(Br-Phmen)Cl₂] (8); [Cu(Br-Phmen)Cl₂].C₃H₇OH (9).
3. За результатами термогравіметричного дослідження встановлено термічну стійкість і сольватний склад координаційних сполук, що є стійкими до 260 °С, при якій починається окисна термодеструкція сполук з розривом зв'язків ліганду зі комплексоутворювачем.
4. Сукупністю даних ІЧ-спектроскопії та мас-спектрометрії доведено, що октаедричний координаційний поліедр 3d-металу формується за рахунок координації двох хлорид-іонів, атомів нітрогену азометинової групи та карбонільних атомів кисню двох лігандів-гідразонів.
5. Запропоновано схеми будови синтезованих сполук.

ЛІТЕРАТУРА

1. Characterization of an acetylated heteroxylan from *Eucalyptus globulus* Labill / D.V. Evtuguin, J.L. Tomás, A.M.S. Silva, C.P. Neto // *Carbohydr. Res.* – 2003. –597–604.
2. Catalytic oxidation of α -pinene by transition metal using t-butyl hydroperoxide and hydrogen peroxide / B.A. Allal, L.E. Firdoussi, S. Allaoud, A. Karim, Y. Castanet, A. Mortreux // *J. Mol. Catal. A Chem.* – 2003. – 177–184.
3. Kostyk B.C. Photoisomerization of antiaggregation pheromone verbenone: Biological and practical implications with respect to the mountain pine beetle, *Dendroctonus ponderosae* Hopkins (Coleoptera: Scolytidae)/ B.C. Kostyk, J.H. Borden, G. Gries // *J. Chem. Ecol.* – 1993. –1749–1758.
4. Miller, D.R. Verbenone: Dose-dependent interruption of pheromone-based attraction of three sympatric species of pine bark beetles (Coleoptera: Scolytidae) / D.R. Miller, J.H. Borden, B.S. Lindgren, // *Environ. Entomol.* –1995. – 692–696.
5. Zhang, L. Effects of verbenone dose and enantiomer on the interruption of response of the red turpentine beetle, *Dendroctonus valens* LeConte (Coleoptera: Scolytidae), to its kairomones / L. Zhang, J.H. Sun, S.R. Clarke// *Environ. Entomol.* – 2006. –655–660.
6. Rappaport, N.G. Interruption of semiochemical-mediated attraction of *Dendroctonus valens* (Coleoptera: Scolytidae) and selected nontarget insects by verbenone / N.G. Rappaport, D.R. Owen, J.D. Stein // *Environ. Entomol.* –2001. –837–841.
7. Vegezzi, D. Method for the Preparation of Verbenone, Myrtenal and Pinocarveol and Their Therapeutical Use/ D. Vegezzi, M. Switzerland // U.S. Patent 4,190,675, 26 February 1980.

8. Chen, X.R. Study on Synthesis and Biological Activity of α -Pinene Derivatives. Master's Thesis. / X.R. Chen /Northeast Forestry University, Harbin – China. – 2015.
9. Synthesis and anticancer activity of 2,3,4-trimethoxyacetophenoxime ester containing benzothiazole moiety / B.A. Song, X.H. Liu, S. Yang, D.Y. Hu, L.H. Jin, H. Zhang // Chin. J. Chem. – 2005. – 1236–1240.
10. Novel natural oximes and oxime esters with a vibractone backbone from the basidiomycete *Boreostereum vibrans* / H.P. Chen, Z.Z. Zhao, Z.H. Li, Z.J. Dong, K. Wei, X. Bai, L. Zhang, C.N. Wen, T. Feng, J.K. Liu// Chemistry Open –2016. – 142–149.
11. Synthesis and antiviral activity of novel pyrazole derivatives containing oxime esters group/ G.P. Ouyang, Z. Chen, X.J. Cai, B.A. Song, P.S. Bhadury, S. Yang, L.H. Jin, W. Xue, D.Y. Hu, S. Zeng // Bioorgan. Med. Chem. – 2008. – 9699–9707.
12. Synthesis and antiviral activities of pyrazole derivatives containing an oxime moiety/ G.P. Ouyang, Z. Chen, X.J. Cai, B.A. Song, P.S. Bhadury, S. Yang, L.H. Jin, W. Xue, D.Y. Hu, S. Zeng // Agric Food Chem. –2008. – 10160–10167.
13. Novel fatty acid esters of apocynin oxime exhibit antimicrobial and antioxidant activities / A. Sammaiah, S.S. Kaki, G.N.V.T.S. Manoj, Y. Poornachandra, C.G. Kumar, R.B.N. Prasad //Eur. J. Lipid Sci. Technol. – 2015–692–700.
14. Synthesis, antioxidant and antimicrobial activity of novel vanillin derived piperidin-4-one oxime esters: Preponderant role of the phenyl ester substituents on the piperidin-4-one oxime core / S.T. Harini, H.V. Kumar, J. Rangaswamy, N. Naik // Bioorg. Med. Chem. Lett. –2012. – 7588–7592.
15. Synthesis and bioactivity of novel pyrazole oxime ester derivatives containing furan moiety / Y.J. Shi, S.L. Wang, H.B. He, Y. Li, Y. Fang, H. Dai // Chin. J. Org. Chem. –2015. – 1785–1791.

16. Synthesis and quantitative structure-activity relationship (QSAR) study of C7-oxime ester derivatives of obacunone as insecticidal agents/ X. Yu, D.F. Shi, X.Y. Zhi, Q. Li, X.J. Yao, H. Xu // *RSC Adv.* – 2015. – 31700–31707.
17. Semisynthesis and antifungal activity of novel oxime ester derivatives of carabrone modified at C(4) against *Botrytis cinerea*/ D.L. Wang, S.X. Ren, H. Wang, H. Yan, J.T. Feng, X. Zhang // *Chem. Biodivers.* – 2014. – 886–903.
18. Efficient synthesis and antifungal activity of oleanolic acid oxime esters/ H.Q. Zhao, M.J. Zhou, L.F. Duan, W. Wang, J.J. Zhang, D.Q. Wang, X.M. Liang // *Molecules.* – 2013. – 3615–3629.
19. Synthesis, crystal structure, bioactivity and DFT calculation of new oxime ester derivatives containing cyclopropane moiety/ X.H. Liu, L. Pan, C.X. Tan, J.Q. Weng, B.L. Wang, Z.M. Li // *Pestic. Biochem. Phys.* – 2011. – 101, 143–147.
20. Synthesis and herbicidal activities of novel pinic acid-based diacylhydrazone compounds / G.S. Lin, R.X. Zou, W.G. Duan, X.L. Ma, B. Cen, F.H. Lei // *Chin. J. Synth. Chem.* – 2013. – 513–517.
21. Light-activated ion channels for remote control of neuronal firing / M. Banghart, K. Borges, E. Isacoff, D. Trauner, R.H. Kramer // *Nat. Neurosci.* – 2004. – 1381–1386.
22. Merino, E. Control over molecular motion using the cis-trans photoisomerization of the azo group / E. Ribagorda, M. Beilstein // *Org. Chem.* – 2012. – 1071–1090.
23. Szymanski, W. Optical control of antibacterial activity / W.A. Velema, J.P. Berg M.J. Hansen // *Nat. Chem.* – 2013. – 924–928.
24. Synthesis and Biological Activity of Novel (Z)- and (E)-Verbenone Oxime Esters / Q. Hu, G.S. Lin, W.G. Duan, M. Huang, F.H. Lei // *Molecules.* – 2017. – V. 10. – P. 22–25.

25. Tripathi L. Design & synthesis of N'-[substituted] pyridine-4-carbohydrazides as potential anticonvulsant agents / L. Tripathi, R. Singh, J.P. Stables // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2011. – V. 46. №2. – P. 509-518.
26. Kumar P, Mishra S, Malik A, Satya S. Insecticidal properties of *Mentha* species: a review. *Ind Crops Prod*. 2011;34:802–17.
27. Vriens, J.; Nilius, B.; Vennekens, R. Herbal compounds and toxins modulating TRP channels. *Curr. Neuropharmacol*. 2008, 6, 79–96.
28. Sánchez-Borzone, M.E.; Marin, L.D.; García, D.A. Effects of insecticidal ketones present in mint plants on GABAA receptor from mammalian neurons. *Pharmacogn. Mag*. 2017, 13, 114–117.
29. Nesterkina M. Synthesis and pharmacological properties of novel esters based on monocyclic terpenes and GABA / M. Nesterkina, I. Kravchenko // *Pharmaceuticals*. – 2016. – V. 9. – P. 1–10.
30. Synthesis and in vivo anticonvulsant evaluation of 2-chloroquinolinyl hydrazone derivatives / S. Kumar, S. Bawa, S. Drabu, R. Kumar, L. Machawal // *Acta Poloniae Pharmaceutic- Drug Research*. – 2010. – V. 67. – №5. – P. 567- 573.
31. Synthesis and antifungal activity of novel myrtenal-based 4-methyl-1,2,4-triazole-thioethers/ G.S. Lin, W.G. Duan, L.X. Yang, M. Huang, F.H. Lei // *Molecules*. – 2017. – 193–202.
32. S. Rollas, Ş. G. Küçükgülzel Biological Activities of Hydrazone Derivatives // *Molecules* 2007, 12, 1910-1939.
33. Nesterkina M. Design, synthesis and pharmacological profile of (–)-verbenone hydrazones / M. Nesterkina, D. Barbalat, I. Kravchenko // *Open Chemistry* 2020; 18: 943–950.
34. Nesterkina, M.; Shishkina, S.; Maltsev, G.; Rakipov, I.; Kravchenko, I. (1R,2S,5R)-2-Isopropyl-5-methylcyclohexyl 4-aminobutyrate hydrochloride. *Molbank* 2017, 2017, M956.

35. (2S,5R)-2-Isopropyl-5-methylcyclohexanone Hydrazones / M. Nesterkina, D. Barbalat, I. Zheltvay, I. Rakipov, M. Atakay, B. Salih, I. Kravchenko // Molbank 2019. – .1062.
36. M. Carcelli, P. Cozzini, T. Maccagni, C. Pelizzi, L. Righi, Inorg. Chim. Acta 303 (2000)238.
37. F. Hueso-Urena, N.A. Illan-Cabeza, M.N. Moreno-Carretero, A.L. Penas-Chamorro, R. Faure, Polyhedron 19 (2000) 689.
38. F.B. Tamboura, P.M. Haba, M. Gaye, A.S. Sall, A.H. Barry, T. Jouini, Polyhedron 23(2004) 1191.
39. W. Kemp, Organic Spectroscopy, 3rd edn., Macmillan, Hampshire (1996).
40. R.C. Maurya, S. Rajput, J. Mol. Struct. 833 (2007) 133.
41. Сейфулліна І.Й., Скороход Л.С., Марцинко О.Е., Пуля А.В. Координаційні сполуки Co(II), Ni(II), Cu(II), Mn(II), Zn(II), Sn(IV) з 2-(7-бром-2-оксо-5-феніл-3Н-1,4-бенздіазепін-1-іл)ацето-гідразидом та продуктами його конденсації. – Одеса: Одес. нац. ун-т ім. І. І. Мечникова, 2019. – 128 с.
42. Пуля А. В., Сейфулліна І. І., Скороход Л. С., Власенко В. Г., Тригуб А. Л., Зубавичус Я. В., Левченков С. І. Самосборка в системах MX_2 – 2-(7-бром-2-оксо-5-феніл-2,3-дегідр-1Н-1,4-бенздіазепін-1-іл)ацетогідразид – салициловий альдегід (M = Co, Ni, Zn; X = Cl, CH_3COO). / Журн. общ. химии. – 2017. – Т. 87, № 1. – С. 90-96.
43. Пуля А. В., Сейфулліна І. І., Скороход Л. С., Ефимов Н. Н., Уголкова Е. А., Власенко В. Г., Левченков С. І., Тригуб А. Л., Зубавичус Я. В., Минин В. В. Продукты комплексообразования в системе $Cu(CH_3COO)_2$ – 2-(7-бром-2-оксо-5-феніл-2,3-дигідр-1Н-1,4-бенздіазепін-1-іл)ацетогідразид – салициловий альдегід – ізопропанол. / Журн. неогр. химии. – 2017. – Т. 62, № 2. – С. 197-202.
44. Пуля А. В., Сейфулліна І. І., Скороход Л. С., Власенко В. Г., Зубавичус Я. В., Левченков С. І. Самосборка в системах MnX_2 – 2-(7-

- бром-2-оксо-5-фенил-3Н-1,4-бенздиазепин-1-ил)ацетогидразид – салициловый альдегид. Состав, строение и свойства продуктов комплексообразования. / Журн. общ. химии. – 2015. – Т. 85, № 5. – С. 831-837.
45. Пуля А. В., Сейфуллина И. И., Скороход Л. С., Власенко В. Г., Левченков С. И., Павловский В. И. Характеристика координационных соединений Co(II), Ni(II) с 2-(7-бром-2-оксо-5-фенил-3Н-1,4-бенздиазепин-1-ил)ацетогидразидом и продуктом его конденсации с пировиноградной кислотой. / Журн. общ. химии. – 2015. – Т. 85, № 1. – С. 105-111.
46. Пуля А. В., Сейфуллина И. И., Скороход Л. С., Власенко В. Г., Зубавичую Я. В., Левченков С. И. Характеристика координационных соединений Cu(II) с 2-(7-бром-2-оксо-5-фенил-2,3-дигидро-1Н-1,4-бензодиазепин-1-ил)ацетогидразидом и продуктом его конденсации с пировиноградной кислотой. / Журн. общ. химии. – 2016. – Т. 86, № 10. – С. 1728-1731.
47. Варбанец Л. Д., Нидялкова Н. А., Сейфуллина И. И., Пуля А. В., Скороход Л. С. Модификация активности пептидаз *Bacillus thuringiensis* var. *israelensis* ИМВ В-7465 гидразид/гидразонными комплексами 3d-металлов. / Мікробіол. журн. – 2017. – Т. 79, № 3. – С. 14-26.
48. Geary W. J. The use of conductivity measurements in organic solvents for the characterisation of coordination compounds / W. J. Geary // *Coord. Chem. Rev.* – 1971. – № 7. – P.81-122.
49. Беллами Л. Инфракрасные спектры сложных молекул / [пер. с англ. В. М. Акимова и др.]. – Москва: ИЛ, 1963. – 590 с.
50. Накамото К. ИК спектры и спектры КР неорганических и координационных соединений / [пер. с англ. Л. В. Христенко]. – Москва: Мир, 1991. – С.439-505.

Публікації за темою дипломної роботи

1. Макаринцева А. В., Нестеркіна М. В. Синтез та дослідження нового гідразону – продукту конденсації вербенону (2-пінен-4-ону) та гідразиду трет-бутилфеноксоцтової кислоти // III Міжнародна (XIII Українська) наукова конференція студентів, аспірантів і молодих учених «Хімічні проблеми сьогодення» (ХПС-2020) – Вінниця (Україна) – 2020 - с.88.
<https://docs.google.com/viewer?a=v&pid=sites&srcid=ZG9ubnUuZWR1LnVhfGhwc3xneDozMGY0ZDRmOTFhODAzZTdl>